



10/533787

JC17 Rec'd PCT/PTO 04 MAY 2005

# BREVET D'INVENTION

**CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION**

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 17 JAN. 2005

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint-Petersbourg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
[www.inpi.fr](http://www.inpi.fr)



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

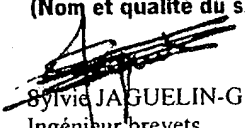
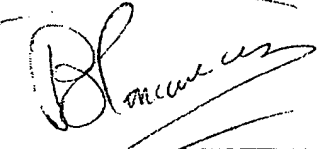


REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260899

<b>REMISE DES DÉPÔTS</b> DATE <b>05 NOV 2002</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>05 NOV. 2002</b>		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE  LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif) <b>12911-gastric</b>			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date
ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date
<b>3 TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) Utilisation du sel distrontique de l'acide 2-N,N-di(carboxyméthyl)amino-3-cyano-4-carboxyméthyl-thiophène-5-carboxylique pour l'obtention de médicaments destinés au traitement des douleurs gastro-duodénales.			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ</b> <b>OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE</b> <b>LA DATE DE DÉPÔT D'UNE</b> <b>DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR</b>		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		LES LABORATOIRES SERVIER	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	12, place de La Défense	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			

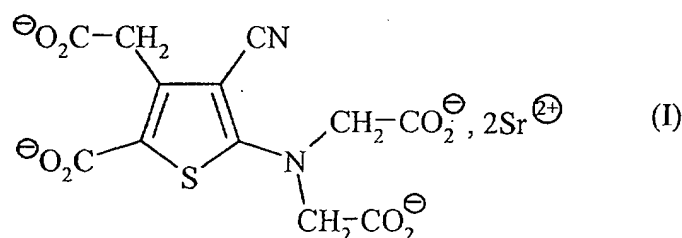
REMISE DES PIÈCES DATE <b>9 NOV 2002</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0213805</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI		DB 540 W / 260899	
<b>Vos références pour ce dossier :</b> <i>(facultatif)</i>			12911-gastric		
<b>6 MANDATAIRE</b>					
Nom			JAGUELIN-GUINAMANT		
Prénom			Sylvie		
Cabinet ou Société			LES LABORATOIRES SERVIER		
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel					
Adresse	Rue	12, Place de La Défense			
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex		
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>			01.55.72.60.00		
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>			01.55.72.72.13		
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>					
<b>7 INVENTEUR (S)</b>					
Les inventeurs sont les demandeurs			<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée		
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>					
Établissement immédiat ou établissement différé			<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Paieement échelonné de la redevance			Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>			Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):</i>		
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes					
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)  Sylvie JAGUELIN-GUINAMANT, Ingénieur brevets				<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b> 	

La présente invention concerne l'utilisation du sel distrontique de l'acide 2-[N,N-di(carboxyméthyl)amino]-3-cyano-4-carboxyméthyl-thiophène-5-carboxylique pour l'obtention de médicaments destinés au traitement des douleurs gastro-duodénales.

Le sel distrontique de l'acide 2-[N,N-di(carboxyméthyl)amino]-3-cyano-4-carboxyméthyl-thiophène-5-carboxylique a été décrit dans le brevet EP 0 415 850. Ses propriétés anti-ostéoporotiques permettent son utilisation des maladies osseuses comme l'ostéoporose. Il peut également être utilisé dans le traitement du vieillissement cutané et vasculaire, des affections hépatiques et des affections dentaires.

Le sel distrontique de l'acide 2-[N,N-di(carboxyméthyl)amino]-3-cyano-4-carboxyméthyl-thiophène-5-carboxylique possède d'autre part des propriétés antiarthrosiques qui le rendent utile dans le traitement de l'arthrose comme décrit dans le brevet EP 0 813 869.

La demanderesse a présentement découvert que le sel distrontique de l'acide 2-[N,N-di(carboxyméthyl)amino]-3-cyano-4-carboxyméthyl-thiophène-5-carboxylique de formule (I) ainsi que ses hydrates possède des propriétés gastroprotectrices permettant son utilisation pour l'obtention de médicaments destinés au traitement des douleurs gastro-duodénales :



En effet, il a été montré dans une étude clinique que le composé de formule (I) dénommé également ranélate de strontium permettait d'améliorer significativement les douleurs gastriques.

Ce résultat est d'autant plus surprenant que lors d'une étude in vivo réalisée avec un autre sel de strontium (le chlorure de strontium), il a été observé que le chlorure de strontium provoquait chez des animaux traités des lésions superficielles hémorragiques très rapidement.

- 5 L'homme du métier n'aurait ainsi sans doute pas imaginé qu'un autre sel de strontium, en l'occurrence le ranélate de strontium permettrait d'obtenir l'effet inverse.

Ces résultats tout à fait surprenants permettent donc d'envisager l'utilisation du ranélate de strontium et de ses hydrates pour l'obtention de compositions pharmaceutiques utiles dans le traitement des douleurs gastro-duodénales et notamment des gastrites et des duodénites  
10 et de toutes les inflammations de la muqueuse de l'estomac qu'elles soient aiguës ou chroniques.

Les gastrites et duodénites correspondent à des états d'irritation de la muqueuse digestive qui s'accompagnent de douleurs abdominales quotidiennes rythmées par les repas. Elles  
15 sont aggravées par différents types d'aliments ou de boissons alcoolisées. Elles peuvent précéder la survenue d'ulcères. Elles justifient l'administration de traitements divers pour protéger la muqueuse, ou diminuer la sécrétion acide.

Les compositions pharmaceutiques seront présentées sous des formes convenant aux administrations par voie orale, parentérale, transcutanée, nasale, rectale, perlinguale, et  
20 notamment sous forme de préparations injectables, comprimés, comprimés sublinguaux, glossettes, gélules, capsules, tablettes, suppositoires, crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

Outre le ranélate de strontium et ses hydrates éventuellement, les compositions pharmaceutiques selon l'invention contiennent un ou plusieurs excipients ou véhicules  
25 choisis parmi des diluants, des lubrifiants, des liants, des agents de désintégration, des absorbants, des colorants, des édulcorants, etc...

A titre d'exemple et de manière non limitative, on peut citer :

- ♦ *pour les diluants* : le lactose, le dextrose, le sucrose, le mannitol, le sorbitol, la cellulose, la glycérine,
  - ♦ *pour les lubrifiants* : la silice, le talc, l'acide stéarique et ses sels de magnésium et de calcium, le polyéthylène glycol,
  - 5 ♦ *pour les liants* : le silicate d'aluminium et de magnésium, l'amidon, la gélatine, la tragacanthé, la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose de sodium et la polyvinylpyrrolidone,
  - ♦ *pour les désintégrants* : l'agar, l'acide alginique et son sel de sodium, les mélanges effervescents.
- 10 La posologie utile varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'affection et des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 25 mg et 6 g de ranélate de strontium par 24 heures, par exemple entre 100 mg et 4 g de produit par 24 heures.

De manière préférentielle, la dose journalière de ranélate de strontium sera de 2 g par jour.

15 **Etude clinique :**

Cette étude a été réalisée sur 1649 patients. 719 ont été traités par le ranélate de strontium, 723 ont été traités par un placebo. La durée de traitement a été de  $1101 \pm 321$  jours. La dose administrée de ranélate de strontium a été de 2 g/jour.

- 20 Il a été observé après traitement que les douleurs gastriques ont été significativement diminuées sur le groupe de patients traités par le ranélate de strontium comparativement au groupe de patients traités par le placebo.

## **REVENDICATIONS**

- 1**- Utilisation du sel distrontique de l'acide 2-[N,N-di(carboxyméthyl)amino]-3-cyano-4-carboxyméthyl-thiophène-5-carboxylique ou de ses hydrates pour l'obtention d'un médicament destiné au traitement des douleurs ~~oesophage~~-gastro-duodénales.
- 5      **2**- Utilisation selon la revendication caractérisée en ce que le médicament est destiné au traitement des gastrites.
- 3**- Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que le médicament est destiné au traitement des duodénites.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

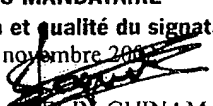
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260899

<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif)		12911-gastric	
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		02/13805	
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) Utilisation du sel distrontique de l'acide 2-N,N-di(carboxyméthyl)amino-3-cyano-4-carboxyméthyl-thiophène-5-carboxylique pour l'obtention de médicaments destinés au traitement des douleurs gastro-duodéales.			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b> LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
<b>DESIGNÉ(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		TSOUDEROS	
Prénoms		Yannis	
Adresse	Rue	238, boulevard Raspail	
	Code postal et ville	75014	PARIS (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) Le 5 novembre 2005  S. JACQUELIN-GUINAMANT, Ingénieur Brevets			